

文章编号:1004-7220(2018)03-0273-07

· 综述 ·

## 皮质骨的多级结构与韧化机制研究进展

许 灿<sup>a</sup>, 李明清<sup>a</sup>, 王成功<sup>a</sup>, 李康华<sup>b</sup>, 刘 华<sup>a</sup>

(中南大学 a. 湘雅医院 骨科, 足踝外科; b. 骨科研究所, 长沙 410008)

**摘要:**人体皮质骨是一种主要由胶原蛋白和矿化羟基磷灰石晶体共同构成的生物复合材料,它既具备了高强度、刚度和断裂韧性,同时又具有耐受损伤和自我修复的能力。在长期的进化过程中,骨组织具备了满足其功能需求的生物力学强韧性,其强韧性机制存在于多级结构的各个层面。通过综述皮质骨的多级结构和各层级强韧机制的研究进展,将增强人们对老龄化骨质疏松诊断、预防和治疗以及各种骨病病理机制的认识。

**关键词:**皮质骨; 多级结构; 内韧化; 外韧化; 韧化机制; 生物力学

**中图分类号:** R 318. 01 **文献标志码:** A

**DOI:** 10. 16156/j. 1004-7220. 2018. 03. 014

## Research Progress on Hierarchical Structure of Cortical Bone and Its Toughening Mechanisms

XU Can<sup>a</sup>, LI Mingqing<sup>a</sup>, WANG Chenggong<sup>a</sup>, LI Kanghua<sup>b</sup>, LIU Hua<sup>a</sup>

(a. Department of Foot and Ankle Surgery, Department of Orthopedics, Xiangya Hospital; b. Institute of Orthopedics, Central South University, Changsha 410008, China)

**Abstract:** Cortical bone is a kind of natural biological composite materials, which is mainly composed of tropocollagen molecules and nanoscale hydroxyapatite mineral crystals. It possesses high strength, stiffness and fracture toughness and has the ability to tolerate damage and self-heal. In the long process of evolution, bone tissues form the biomechanical strength and toughness to meet its functional needs. The excellent mechanical properties of cortical bone are closely related to its hierarchical microstructure. This paper reviewed the hierarchical microstructure of cortical bone and its toughening mechanisms, which would contribute to understanding the diagnosis, prevention and treatment of aging-related osteoporosis and the pathological mechanism of bone diseases.

**Key words:** cortical bone; hierarchical structure; intrinsic toughening; extrinsic toughening; toughening mechanism; biomechanics

自然界的许多生物材料是由有机成分和矿物复合构成,经过长期的自然进化,具备了满足其功能需求的生物力学强韧性。它们所具有的优良力学性能和特殊功能可能远远超过具有类似成分和构成的人工材料,其原因在于这些生物材料都具备特殊的多级结构,在各个层级都具有特定的结构特征。

人体皮质骨就是一种非常具有代表性的自然生物复合材料,它既具备了高强度、刚度和断裂韧性,同时又具有耐受损伤和自我修复的能力。皮质骨可以有效对抗环境中复杂载荷条件下的骨组织变形和断裂,其强韧性机制存在于多级结构的各个层面,它的特殊多级结构是其断裂韧性的直接来

收稿日期:2017-06-28; 修回日期:2017-08-08

基金项目:国家自然科学基金项目(81301543),湖南省自然科学基金项目(2016JJ4108)

通信作者:刘华,副教授,E-mail:liuhua345@163.com

源。本文首先简述人体皮质骨的多级结构,进而在此基础上对皮质骨断裂韧性力学机制的研究进展展开综述。

## 1 人体皮质骨的多级结构

人体皮质骨之所以具有独特的力学性能,其基础就在于其所具备的特殊多级结构。皮质骨的多级结构从纳米层级的胶原分子、矿化物到宏观的整体骨骼共包含了7个层级(见图1)<sup>[1]</sup>。在纳观尺度上,胶原蛋白分子是由3条 $\alpha$ 多肽链相互缠绕形成的右手超螺旋结构,又称原胶原。每一条 $\alpha$ 多肽链包括N-端肽(11~19个氨基酸残基)、3股螺旋区(1 014~1 029个氨基酸残基)和C-端肽(11~27个

氨基酸残基),氨基酸交替出现极性区和非极性区,以头尾极性较大。胶原蛋白分子直径1.5 nm,长度300 nm,相邻胶原蛋白的极性区和非极性区的静电引力彼此聚合,继而首尾相接,平行排列,自我装配形成超分子结构,构成胶原原纤维。胶原原纤维中相互平行的胶原蛋白分子纵向错开1/4分子长度(约67 nm),羟基磷灰石晶体(约50 nm×50 nm×2 nm)就沉积于这些间隙<sup>[2-3]</sup>以及胶原原纤维的表面<sup>[4]</sup>,形成矿化胶原原纤维;若干矿化胶原原纤维借蛋白多糖、糖蛋白等物质联合成小束,最终聚合成通常所说的矿化胶原纤维。矿化胶原纤维是许多生物材料包括肌腱、皮肤等软组织以及牙齿、骨骼、鹿角、鱼骨等硬组织的构成基础。

胶原分子的内部和胶原分子之间广泛存在着“交联”结构,这些结构对于稳定胶原分子的排列具有重要作用。图2所示为胶原蛋白分子内部以及相互之间存在着交联结构<sup>[9]</sup>,胶原蛋白分子之间的间隙中沉积有矿化物;胶原蛋白和矿化物共同构成胶原原纤维;胶原原纤维阵列构成胶原纤维;胶原纤维阵列构成骨板,4~20层骨板围绕中心的哈弗氏管构成骨单位;诸多柱状骨单位最终构成皮质骨。在酶促条件下形成的交联结构如二羟基赖正己氨酸(dehydro-dihydroxylysionorleucine, DHLNL)和羟基赖正己氨酸(dihydroxylysionorleucine, HLNL)可以稳定胶原分子之间的间隙(67 nm)<sup>[6]</sup>,这些交联是可以被还原的;当骨组织逐渐老化时,能够被还原的交联逐渐减少,取而代之的是成熟、更稳定和不能被还原的交联(如吡啶交联和吡咯交联)<sup>[8]</sup>。同时,非特异性的交联结构如晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-products, AGEs)也会随着年龄的增加或者某些病理状态(如高血

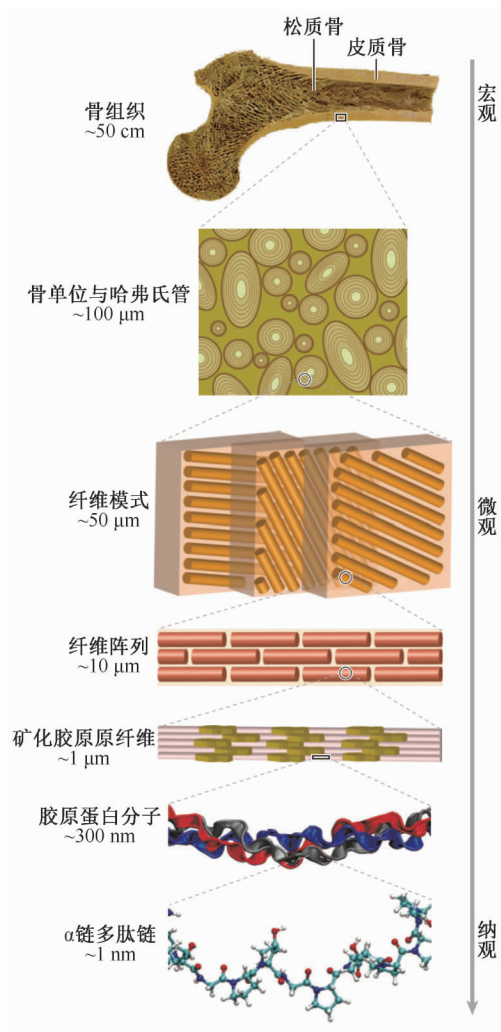


图1 皮质骨多级结构的7个层级<sup>[5]</sup>

Fig. 1 Seven levels of the hierarchical structure of human cortical bone<sup>[5]</sup>

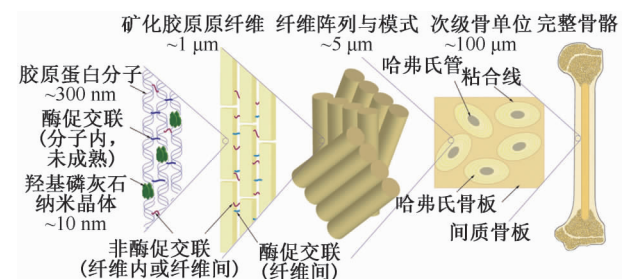


图2 皮质骨各个层级中存在的交联结构

Fig. 2 The cross-link at various levels of hierarchical structure in cortical bone

糖)出现在骨组织中,在非酶促条件下形成的 AGEs 能够在胶原原纤维之间以及其内部形成交联<sup>[6]</sup>,这可能和老龄化伴随的骨脆性增加相关。AGEs 不具有位点特异性,可以积累在机体各组织以及循环系统中,其含量随老龄化显著增加<sup>[7]</sup>。

在亚微观尺度上,骨板由矿化胶原纤维和羟基磷灰石基体共同组成,骨板厚薄不一(3~7 μm),单个骨板中的胶原纤维束有一定的排列方向;在微观尺度上,10~20 层骨板作为基本结构单位呈层状排列,相邻骨板中的纤维成一定角度(如 30°)或相互垂直的方向排列;在细观尺度上,皮质骨主要由骨单位和间质骨组成,其中骨单位由 4~20 层环形骨板围绕哈弗氏管组成,哈弗氏管和骨单位的直径分别为 90 μm 和 200 μm 左右(见图 1);哈弗氏管与骨的长轴成 11°~17° 夹角走行,相邻哈弗氏管之间由近乎横向走行的伏克曼管联通,哈弗氏管又称中央管,其中分布着血管并与伏克曼管中的血管连通,各哈弗氏管中的血管借此相互连通而形成网络。间质骨板位于骨单位之间,由若干层平行排列的骨板构成,形状不规则,无哈弗氏管和血管穿过,是旧有的骨单位的遗迹。骨单位和间质骨板之间存在的结构叫黏合线,厚度约为 5 μm。黏合线比骨板的矿化程度要高而缺乏胶原成分,是多级结构中的弱界面,对皮质骨的裂纹扩展有重要影响<sup>[10]</sup>;在宏观尺度上,皮质骨分布于各骨的表面和长骨的骨干位置,其中在骨干处较厚,起保护和支持作用。

## 2 人体皮质骨的韧化机制

皮质骨的多级结构是其强度和韧性形成的基础<sup>[11-12]</sup>。对材料设计而言,强度和韧性是一对矛盾:材料的强化往往伴随着韧性或塑性的急剧下降,而高韧性或塑性的材料其强度往往很低。长期以来,这种材料的强韧性“倒置关系”成为材料领域的重大科学难题。然而,皮质骨的多级结构在维持其强度的基础上很好地保留了韧性。

皮质骨结构的完整性是通过作用于裂纹尖端的内韧化机制和作用于裂纹尾部的外韧化机制相互竞争而实现[见图 3(a)]。内韧化机制在微纳米层级上发挥作用,包括胶原蛋白-矿化物复合体的非弹性变形、胶原原纤维之间的滑移、牺牲键等;外韧化机制在微观、亚观层级上发挥作用,主要包括限

制性微裂纹、胶原原纤维桥接、系带桥连和裂纹偏转/扭转。内在韧性(或本征韧性)是指材料固有的对抗弹性和塑性变形的能力,其物质基础是材料纳米层级的结构特征,内韧性通过在裂纹尖端产生塑性变形而起到减轻损伤的作用;反之,外韧化机制主要在裂纹尾部发挥作用,它能够屏蔽裂纹扩展的驱动力而阻止裂纹扩展。外韧化机制不改变材料固有的内韧化特性,它是通过裂纹路径上的一些微观层级的特征结构发挥作用[见图 3(b)]。

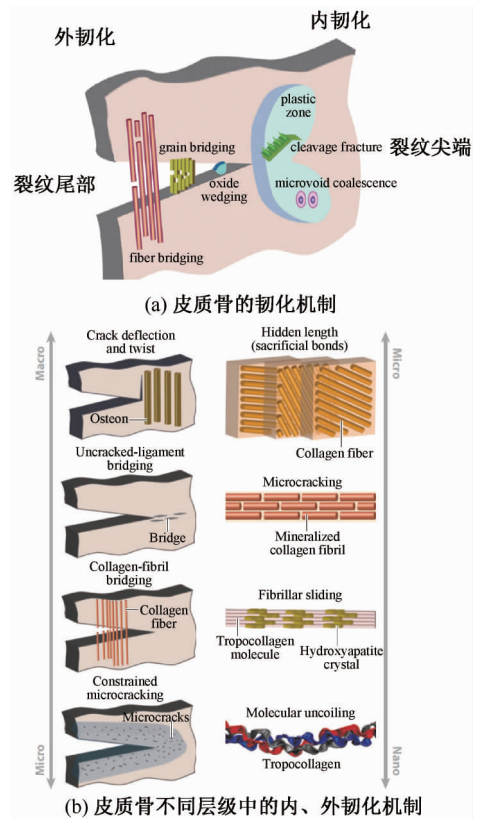


图 3 皮质骨韧化机制示意图<sup>[13]</sup>

Fig. 3 Schematic diagram for toughening mechanism of cortical bone<sup>[13]</sup> (a) Toughening mechanism of cortical bone, (b) Intrinsic and extrinsic mechanisms of cortical bone at various levels of hierarchical structure

### 2.1 内韧化机制

材料的固有韧性可以通过断裂力学实验中的起裂韧性或者强度实验中的屈服或极限应力来测定。皮质骨内韧化的结构基础是矿化胶原原纤维。下文综述骨组织本征韧性的几种机制。

2.1.1 纤维内韧化机制 皮质骨构成的微观结构基础是胶原原纤维,故原纤维在弹性和塑性变形阶段

的力学性能对骨组织的宏观力学性能有重要影响。使用分子动力学实验方法对未矿化的胶原原纤维进行研究后发现,在弹性变形阶段,原纤维的变形是通过胶原蛋白阵列的延展实现的<sup>[14-15]</sup>。使用小角X线衍射技术(small-angle X-ray scattering, SAXS)研究矿化胶原原纤维的变形发现,在弹性变形阶段原纤维会发生延展,原纤维的应变与材料整体应变呈线性相关<sup>[8,16-17]</sup>;而在塑性变形阶段,单纯的胶原原纤维中的胶原蛋白分子在延展的同时,胶原蛋白之间的间隙也会扩张<sup>[18-19]</sup>;但在矿化胶原纤维中,由于胶原蛋白分子间隙内分布有矿化晶体,因而限制了胶原分子间隙的扩展,这样就增加了胶原原纤维的刚度<sup>[19]</sup>。除了矿化,胶原原纤维中的其他因素对力学性能也有影响,如胶原蛋白分子之间的交联对原纤维的延展也起到作用<sup>[20-21]</sup>。总之,对于以矿化胶原纤维为构成基础的生物组织如骨组织而言,其力学特性主要基于胶原-矿化晶体复合体的延展,但矿化程度、交联结构和其他因素与皮质骨力学性质的精确关系仍有待进一步研究。

**2.1.2 纤维间滑移** 在强度实验中骨组织的塑性阶段表现的十分明显。以往通常认为骨组织的塑性是源于其中的胶原成分,但随着研究的深入,人们发现骨组织微纳米层级的特征结构可能对骨组织塑性的贡献更大。近来有研究发现,胶原原纤维中的多级结构的黏弹性对塑性的贡献要大于单个胶原蛋白分子<sup>[15,22]</sup>;而对骨组织中矿化胶原原纤维的研究显示,塑性变形是通过纤维间的滑移实现的:SAXS实验发现,在骨组织受到载荷作用并达到塑性变形前,原纤维的应变会线性增加,直至到达某个极限值,即使骨组织在载荷作用下进一步发生塑性变形,原纤维的应变也不会超过该值<sup>[9,16-17]</sup>。因此,塑性变形是单个原纤维的弹性应变达到极限后相互之间发生滑移而导致的,这一过程与原纤维之间“牺牲键”的断裂和重建有关。胶原蛋白分子周围的基质结构(尤其是原纤维之间的交联结构)对限制原纤维之间的滑移和变形起到关键作用<sup>[9]</sup>。

**2.1.3 牺牲键** 除了纤维的内韧化和纤维间的滑移,骨组织各层级结构中(胶原蛋白、胶原原纤维、胶原纤维、骨板)存在的化学键对骨的塑性也有影响。在胶原原纤维、胶原纤维和骨板之间,广泛分布着一些以分子、非胶原蛋白或者胶原原纤维形式

存在的“粘连键”,即所谓的牺牲键<sup>[23-25]</sup>。牺牲键以蛋白形式存在于皮质骨结构中的各个层面和界面之间,它们的延展可以对抗变形<sup>[26]</sup>。如胶原原纤维之间的骨蛋白可以发生断裂和重建,并在变形中耗散能量<sup>[24]</sup>。这些在皮质骨各层级中广泛存在的牺牲键能够明显增强骨组织的塑性,对骨组织的本征韧性有重要作用。

## 2.2 外韧化机制

外韧化机制阻止裂纹扩展是通过屏蔽裂纹驱动力而实现的。由于外韧化机制的作用,皮质骨的韧性会随着裂纹的增长和增加<sup>[28]</sup>。骨组织中外韧化机制形成的客观基础是骨微结构中的骨板和各种界面结构(如黏合线)。多级结构的强韧能力与尺度有关,1~100 μm 结构特征其强韧作用最强<sup>[27]</sup>。

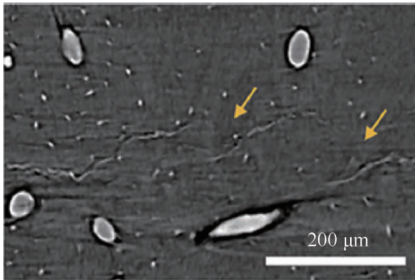
**2.2.1 “限制性”微裂纹** 微裂纹在骨组织中比较常见,在健康骨组织中每1 mm<sup>2</sup>分布着大约0.11个微裂纹<sup>[29]</sup>。微裂纹实际上代表的是损伤的骨组织,微损伤能够吸收能量并激活骨组织的吸收和重建<sup>[30-31]</sup>。微裂纹常常出现在骨组织中的各种界面结构中,最常见于骨单位与间质骨之间的黏合线<sup>[32]</sup>。这是由于黏合线的矿化程度要高于周围的组织,脆性相对较高,因而容易出现微裂纹<sup>[10]</sup>。微裂纹对骨组织的力学性能有重要影响,但微裂纹本身是否能够增强骨组织的韧性仍然有一定争议。

“限制性”微裂纹是陶瓷和岩石中常见的一种外韧化机制。在陶瓷和岩石中的裂纹扩展的过程中,由于裂纹尖端应力高度集中,会在裂纹尖端形成一个微裂纹集中分布的区域;这些微裂纹形成后自然会张开或膨胀,会对周围正常结构产生挤压作用(即“残余应力”),使得裂纹尾部的组织受到压缩应力,从而降低了裂纹尖端开裂的应力强度<sup>[33]</sup>。尽管这一韧化机制对于许多地质材料而言十分重要,但有研究计算发现骨组织中微裂纹的韧化作用十分有限<sup>[34]</sup>。实际上,微裂纹是以其他方式影响骨组织韧性的,主要包括“裂纹偏转”和“未断裂系带”,这些才是皮质骨外韧化的主要机制。

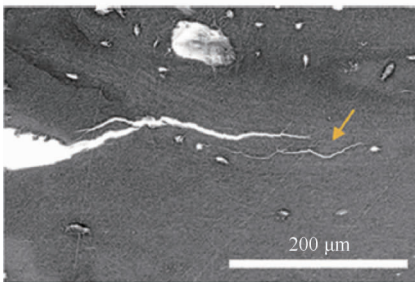
**2.2.2 裂纹“桥连”** 裂纹“桥连”是复合材料中一种常见的外韧化机制。在主裂纹扩展的路径上,裂纹尖端的后方会残留一些材料保持完整而不发生断裂,这就在裂纹尾部形成了跨越裂纹的“桥连”结



构。这些“桥连”能够承担一部分导致裂纹扩展的驱动力,使得裂纹尖端的应力强度下降,起到强韧作用[见图 4(a)]<sup>[35]</sup>。“桥连”是皮质骨中一种重要的外韧化机制。在皮质骨中,“桥连”形式包括未断裂骨基质和胶原原纤维。胶原原纤维桥接常常在裂纹尾部出现,但在许多生物材料中这一机制的强韧作用较弱。而在骨组织中,当尺寸较大的骨基质桥接跨越主裂纹尾部后(如“系带桥连”),骨组织韧性会显著增强<sup>[34]</sup>。在骨组织中,系带桥连由主裂纹尖端一种特殊的“母子裂纹”形成[见图 4(b)],这种微裂纹基质通常宽 10  $\mu\text{m}$ ,跨越主裂纹尾部而形成桥连。在纵向劈裂时,系带桥连是皮质骨韧化的主要机制。这是因为当裂纹沿骨单位长轴扩展时,微结构中的弱界面(如骨板间界面和黏合线)中会形成许多微裂纹,微裂纹和主裂纹之间残留的完整基质形成桥接结构,从而起到韧化作用<sup>[23]</sup>。



(a) 相应裂纹的切面



(b) 电镜下观察到的“母子裂纹”<sup>[8]</sup>

图 4 裂纹桥连

Fig. 4 Crack bridges (a) Individual slice for corresponding crack, (b) Mother and daughter cracks observed by electron microscope<sup>[8]</sup>

**2.2.3 裂纹偏转和扭转** 裂纹的偏转或扭转是骨组织中起强韧作用的另一重要机制。在理想状态下,裂纹会趋向于沿裂纹扩展驱动力最大的方向直线扩展,然而,由于骨组织微观结构的存在,裂纹会发生面内偏移(偏转)或者离面偏移(扭

转)。相对于裂纹的直线延伸,偏转和扭转会使裂尖的开裂驱动力下降,此时裂纹要进一步扩展就需要施加更高的载荷,使得材料的韧性得到显著提升<sup>[28,36-37]</sup>。在皮质骨发生横断的过程中,裂纹的偏转或扭转是材料韧化的主要机制,两者可单独作用或同时发生。在许多材料中,裂纹的偏转或扭转与材料中的微观结构特征有关,它们常常出现在微结构的界面中以及结构中较硬或者较脆的部分。就皮质骨而言,裂纹的偏转或扭转常常是裂纹扩展遭遇骨单位后发生的<sup>[38]</sup>。皮质骨发生横断时,裂纹扩展路径与骨单位方向垂直,此时裂纹偏转和扭转的强韧作用最明显。骨单位与间质骨之间的界面结构(即矿化程度较高的黏合线)是裂纹发生偏转或扭转的常见区域。裂纹偏转会导致材料的断面变得十分粗糙,这是该强韧机制作用特征性表现<sup>[28]</sup>。由于裂纹偏转这一韧化机制的有效作用,皮质骨发生横断时的断裂韧性要显著高于纵向劈裂。

### 3 结论

由于骨组织的多级结构非常复杂,当前人们对骨组织强韧机制的认识仍然比较有限。随着透射电镜、显微 CT 以及一些高效的数值分析方法的广泛应用,人们对骨组织的材料特性进行了许多更深入的研究<sup>[39]</sup>。利用这些技术可以在微纳观层次和宏观层次上研究骨组织的微纳米结构和相关韧化机制。通过对当前研究成果进行综合分析,可以将皮质骨的韧化机制总结如下:

(1) 内韧化机制主要在亚微观层级发挥作用,主要包括胶原蛋白的延展、矿化胶原原纤维间/矿化胶原纤维间的滑移以及微裂纹;

(2) 外韧化机制主要在 1 ~ 100  $\mu\text{m}$  尺度区间内发挥作用,主要包括裂纹偏转/扭转和裂纹桥连。以特殊多级结构为基础的皮质骨强韧机制很好适应了环境中的复杂载荷,而多级结构中任何一个层级的变异都会导致骨组织力学性能的改变,即出现病理状态。

对皮质骨强韧机制的正确认识将有助于深入理解老龄化骨质疏松以及各种骨病的病理机制,也只有正确认识了相关病理机制后,才可能找到更有效的手段来治疗相关疾病。

## 参考文献:

- [1] WEINER S, WAGNER HD. The material bone: structure-mechanical function relations [J]. *Annu Rev of Mater Sci*, 1998, 28(1): 271-298.
- [2] WEINER S, TRAUB W. Organization of hydroxyapatite crystals within collagen fibrils [J]. *Febs Lett*, 1986, 206(2): 262-266.
- [3] TRAUB W, ARAD T, WEINER S. Three-dimensional ordered distribution of crystals in turkey tendon collagen fibers [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(24): 9822-9826.
- [4] LANDIS WJ, HODGENS KJ, SONG MJ, *et al*. Mineralization of collagen may occur on fibril surfaces: evidence from conventional and high-voltage electron microscopy and three-dimensional imaging [J]. *J Struct Biol*, 1996, 117(1): 24-35.
- [5] LAUNEY ME, BUEHLER MJ, RITCHIE RO. On the mechanistic origins of toughness in bone [J]. *Annu Rev of Mater Res*, 2010, 40(1): 25-53.
- [6] BAILEY AJ. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues [J]. *Mech Ageing Dev*, 2001, 122(7): 735-755.
- [7] POUNDARIK AA, WU PC, EVIS Z, *et al*. Adirect role of collagen glycation in bone fracture [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2015, 52(9): 120-130.
- [8] EYRE DR, DICKSON IR, NESS K. Collagen cross-linking in human bone and articular cartilage. Age-related changes in the content of mature hydroxypyridinium residues [J]. *Biochem J*, 1988, 252(2): 495-500.
- [9] ZIMMERMANN EA, SCHAILBLE E, BALE H, *et al*. Age-related changes in the plasticity and toughness of human cortical bone at multiple length scales [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(35): 14416.
- [10] SKEDROS JG, HOLMES JL, VAJDA EG, *et al*. Cement lines of secondary osteons in human bone are not mineral-deficient: New data in a historical perspective [J]. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 2005, 286(1): 781-803.
- [11] ZIMMERMANN EA, BARTH HD, RITCHIE RO. The multi-scale origins of fracture resistance in human bone and its biological degradation [J]. *J Miner*, 2012, 64(4): 486-493.
- [12] RITCHIE RO. The conflicts between strength and toughness [J]. *Nat Mater*, 2011, 10(11): 817-22.
- [13] RITCHIE RO. Mechanisms of fatigue-crack propagation in ductile and brittle solids [J]. *Int J Fract*, 1999, 100(1): 55-83.
- [14] BUEHLER MJ. Molecular nanomechanics of nascent bone: Fibrillar toughening by mineralization [J]. *Nano-technology*, 2007, 18(29): 295102.
- [15] SILVER FH, CHRISTIANSEN DL, SNOWHILL PB, *et al*. Transition from viscous to elastic-based dependency of mechanical properties of self-assembled type I collagen fibers [J]. *J App Polym Sci*, 2001, 79(1): 134-142.
- [16] BARTH HD, ZIMMERMANN EA, SCHAIBLE E, *et al*. Characterization of the effects of X-ray irradiation on the hierarchical structure and mechanical properties of human cortical bone [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(34): 8892-8904.
- [17] GUPTA HS, WAGERMAIER W, ZICKLER GA, *et al*. Nanoscale deformation mechanisms in bone [J]. *Nano Lett*, 2005, 5(10): 2108-2111.
- [18] NAIR AK, AILFONSOI G, CHANG SW, *et al*. Molecular mechanics of mineralized collagen fibrils in bone [J]. *Nat Commun*, 2013, 4(1): 1724-1725.
- [19] TANG Y, BALLARINI R, BUEHLER MJ, *et al*. Deformation micromechanisms of collagen fibrils under uniaxial tension [J]. *J R Soc Interface*, 2010, 7(46): 839-840.
- [20] SIEGMUND T, ALLEN MR, BUEE DB. Failure of mineralized collagen fibrils: Modeling the role of collagen cross-linking [J]. *J Biomech*, 2008, 41(7): 1427-1435.
- [21] SILVER FH, CHRISTIANSEN DL, SNOWHILL PB, *et al*. Role of storage on changes in the mechanical properties of tendon and self-assembled collagen fibers [J]. *Connect Tissue Res*, 2000, 41(2): 155-164.
- [22] GAUTIERI A, VESNTINI S, REDAELII A, *et al*. Viscoelastic properties of model segments of collagen molecules [J]. *Matrix Biol*, 2012, 31(2): 141-149.
- [23] NALLA RK, KINNEY JH, RITCHIE RO. Mechanistic fracture criteria for the failure of human cortical bone [J]. *Nat Mat*, 2003, 2(3): 164-165.
- [24] FANTER GE, HASSENKAM T, KINDT JH, *et al*. Sacrificial bonds and hidden length dissipate energy as mineralized fibrils separate during bone fracture [J]. *Nat Mat*, 2005, 4(8): 612-616.
- [25] THURNER PJ, CHEN CG, IONOVAMARTIN S, *et al*. Osteopontin deficiency increases bone fragility but preserves bone mass [J]. *Bone*, 2010, 46(6): 1564-1573.
- [26] MUNCH E, LAUNEY ME, ALSEM DH, *et al*. Tough, bio-inspired hybrid materials [J]. *Science*, 2008, 322(5907): 1516-1520.
- [27] RITCHIE RO, BUEHLER MJ, HANSMA P. Plasticity and toughness in bone [J]. *Phys Today*, 2009, 62(6): 41-47.
- [28] KOSTER KJ, AGER JW, RITCHIE RO. The true toughness of human cortical bone measured with realistically short cracks [J]. *Nat Mat*, 2008, 7(8): 672-677.
- [29] WASSERMAN N, BRYDGES B, SEARLES S, *et al*. *In vivo* linear microcracks of human femoral cortical bone re-

- main parallel to osteons during aging [J]. *Bone*, 2008, 43(5): 856-61.
- [30] TAYLOR D, HAZENBERG JG, LEE TC. Living with cracks: Damage and repair in human bone[J]. *Nat Mat*, 2009, 44(4): 263-265.
- [31] DOOLEY C, TISBO P, LEE T C, *et al.* Rupture of osteocyte processes across microcracks: The effect of crack length and stress [J]. *Biomech Model Mechan*, 2012, 11(6): 759-781.
- [32] WASSEMAN N, YERRAMSHETTY J, AKKUS O. Microcracks colocalize within highly mineralized regions of cortical bone tissue [J]. *Eur J Morphol*, 2005, 42(1-2): 43-46.
- [33] EVANS AG. Perspective on the development of high-toughness ceramics [J]. *J Am Ceram Soc*, 1990, 73(2): 187-206.
- [34] NALLA RK, KRUZIC JJ, RITCHIE RO. On the origin of the toughness of mineralized tissue: Microcracking or crack bridging? [J]. *Bone*, 2004, 34(5): 790-798.
- [35] SHANG JK, RITCHIE RO. Crack bridging by uncracked ligaments during fatigue-crack growth in SiC-reinforced aluminum-alloy composites [J]. *A Metall Trans*, 1989, 20(5): 897-908.
- [36] ZINMMERMANN EA, LAUNEY MEBARTH HD. Mixed-mode fracture of human cortical bone [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(29): 5877-5880.
- [37] ZIMMERMANN EA, LAUNEY ME, RICHIE RO. The significance of crack-resistance curves to the mixed-mode fracture toughness of human cortical bone [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(20): 5297-5305.
- [38] RITCHIE RO. How does human bone resist fracture? [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1192(1): 72-80.
- [39] 盛志峰, 戴如春, 廖二元, 等. 骨微纳观力学研究方法的若干进展[J]. *医用生物力学*, 2006, 21(4): 338-342.
- SHENG ZF, DAI RC, LIAO EY, *et al.* Advances of the methods of bone micronano-mechanics [J]. *J Med Biomech*, 2006, 21(4): 338-342.